

DIE TERATOGENE WIRKUNG VON THIOPENTAL AN DER RATTE

Willibald G. Ellmann

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0080

Aus der Anaesthesie-Abteilung der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Direktor der Chirurgischen Poliklinik
Prof. Dr. med. F. Holle

DIE TERATOGENE WIRKUNG VON THIOPENTAL AN DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität zu
München

vorgelegt von
Willibald G. Ellmann
aus
Kötzing

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.8.1975

Meiner Mutter gewidmet





I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
III. Ergebnisse	6
1. Einfluß auf das Gewicht der Muttertiere	6
2. Einfluß auf das Gewicht der Feten	7
3. Resorptionen	8
4. Skelettanomalien	9
a) Wirbelanomalien	9
b) Rippenanomalien	10
5. Gesamtanomalien	12
6. Vergleich der Mittelwerte der beiden Rattenstämme	12
IV. Diskussion	14
V. Zusammenfassung	20
Graphische Darstellungen (Fig. 1 - 15)	22
Anhang: Tabellen (statistische Auswertung)	37
Literaturangaben	68

I. E i n l e i t u n g

Die im Jahre 1964 veröffentlichte Novelle zum deutschen Arzneimittelgesetz enthält die Forderung, daß bei der Anmeldung neuer Arzneimittel, welche Stoffe bisher noch nicht bekannter Wirksamkeit enthalten, detaillierte Angaben über Art und Umfang der tierexperimentellen Prüfungen gemacht werden müssen. Hierbei kommt der Prüfung auf teratogene Wirkung im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchung ganz besondere Bedeutung zu (1). Wenn auch der Tierversuch weder die Unschädlichkeit eines Medikamentes gewährleistet, noch jedes teratogene Risiko für den Menschen ausschließt, auch dann nicht, wenn die Versuche bei verschiedenen Tierarten negativ verlaufen, so kann er doch das Risiko vermindern (2). So konnten durch das Tierexperiment bei einer Reihe von Substanzen, darunter auch zahlreichen Arzneimitteln teratogene Effekte beobachtet werden. (3).

Die Frage, ob teratologische Versuche durchgeführt werden sollen, wird in der Literatur durchweg befürwortet, auch wenn ein allgemeingültiger Modellversuch noch nicht erarbeitet ist und im Tierversuch gewonnene positive Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können (4).

Nach dem Thalidomidunglück setzte eine intensive Überprüfung von Medikamenten auf mögliche teratogene Wirkungen ein, von der auch die in der Anaesthesiologie ver-

wendeten Arzneimittel nicht verschont blieben. Besonders die Fink'sche Studie (5), die sich mit dem vielgebrauchten Narkotikum Halothan befaßt, intensivierte die teratologischen Untersuchungen auf dem Gebiet der Anaesthesie.

Innerhalb einer Versuchsreihe über die teratogene Wirkung der gebräuchlichsten Narkotika untersuchten wir das Thiobarbiturat Thiopental, das als Kurznarkotikum und zur Narkoseeinleitung Verwendung findet. Die Versuche wurden mit therapeutischen Dosen von 20 mg und 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht durchgeführt. Die Versuche liefen parallel und unter gleichen Bedingungen.

Diese Arbeit untersucht die Wirkung von Thiopental in der Dosierung 20 mg/kg KG.

II. Methodik

Als Versuchstiere wurden Ratten vom Stamm Wistar und Sprague-Dawley verwendet. Wir entschieden uns für heterogenes Tiermaterial, da in der teratologischen Literatur darauf hingewiesen wird, daß die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Noxen maßgeblich vom Genotyp abhängig ist. (5,6)

Als Muttertiere kamen virginelle Weibchen im Alter von drei Monaten zur Verwendung, mit einem Gewicht von 90-120 Gramm. Es wurde jeweils ein Männchen und ein Weibchen über Nacht in einen Käfig gebracht. Die Befruchtung wurde am folgenden Tag auf Grund vorhandener Vaginalplugs festgestellt. Der Tag, an dem bei einem Paar ein Plug gefunden wurde, galt als Tag 0 der Schwangerschaft. Während der Tragzeit erhielten die Tiere Altromin - Schwangerschaftsdiät. Wasser stand ihnen ad libitum zur Verfügung. Die Temperatur im Tierstall betrug konstant 23° Celsius.

Es wurden entsprechend dem 7. - 11. Schwangerschaftstag fünf Tiergruppen gebildet, wobei jede Gruppe an dem ihr zugeordneten Tag einer einmaligen Behandlung unterzogen wurde. Wir untersuchten sowohl Thiopental, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, als auch physiol. NaCl-Lösung alleine auf ihre teratogene Potenz. Für die Thiopental - Versuchsreihe kamen pro Gruppe zehn, für die NaCl - Reihe je acht Muttertiere zur Verwendung. Eine Kontrollgruppe, - bei Sprague-Dawley 25, bei Wi-

star 50 Muttertiere - , blieb unbehandelt, um eine stamm-spezifische spontane Mißbildungsrate feststellen zu können. Die jedesmal frisch zubereiteten Substanzen wurden intraperitoneal verabreicht und zwar einer Gruppenhälfte am Mittag, der anderen abends. Es sollte dadurch eine mögliche Abhängigkeit des Teratogenitätsgrades vom Schlaf-Wach-Rhythmus aufgedeckt werden. Die narkotisierten Tiere wurden einzeln in Käfigen gehalten, um ein Ersticken oder eine Beeinträchtigung der Atmung durch Übereinanderliegen zu vermeiden. Die Injektionslösungen wurden so zubereitet, daß 0,5 ml pro 100g Ratte einer therapeutischen Dosis von 20 mg Thiopental/kg KG entsprach. Der NaCl - Reihe lag das gleiche Dosierungsschema zugrunde, sodaß pro 100g Ratte 0,5 ml physiol. NaCl-Lösung injiziert wurden. Den Gewichtsverlauf der Muttertiere kontrollierten wir am Tag 0, am Injektionstag, am ersten, zweiten, dritten, vierten Tag nach der Injektion, sowie am zwanzigsten Tag p.c., an dem wir die Tiere durch Nackenfraktur töteten und die Schnittentbindung vornahmen. Nach der Sectio wurden die Feten gewogen und anschließend nach der Methode von Crary (7) für die Betrachtung unter dem Stereomikroskop aufbereitet. Die abgestorbenen und resorbierten Feten registrierten wir anhand der Implantationsstellen. Gewichtsverlauf der Muttertiere und Fetengewichte werteten wir statistisch nach dem Student-T-Test, die gefundenen Anomalien nach dem Chi-square-Test aus.

Der Versuch wurde für jeden Stamm in gleicher Weise durchgeführt.

Als Signifikanzgrenzen wählten wir für den Student-T-Test (Tab. 1-12) $2P < 0.001$ für hochsignifikante und $2P < 0.05$ für mäßig signifikante Unterschiede (8). Beim Chi-square-Test wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von < 0.001 als hochsignifikant und < 0.05 als mäßig signifikant gewertet.

Diese Signifikanzgrenzen sind Grundlage aller folgenden Signifikanzangaben (Tab. 13-60).

III. E r g e b n i s s e

Nach der i.p.-Injektion von 20 mg/kg KG Thiopental trat das Narkosestadium nach vorübergehender kurzfristiger Haltungsunsicherheit rasch ein. Die Tiere schliefen ca. 12 - 15 Minuten. Die Körpertemperatur während der Narkose änderte sich kaum.

1. Einfluß auf das Gewicht der Muttertiere

Die Gewichtskurve der Sprague-Dawley Muttertiere zeigt in der Gesamtbetrachtung einen nahezu einheitlichen Verlauf (Fig. 1). Wie zu erwarten, stieg das Gewicht der narkotisierten Tiere während der ersten Tage nach der Behandlung nicht in demselben Maße wie das der NaCl-Gruppe oder der Kontrollgruppe. Signifikante Gewichtsunterschiede bestehen gegenüber den NaCl-Tieren vom II.-VI. Tag nach der Injektion, gegenüber den Kontrolltieren lediglich am II. Tag nach der Behandlung. (Tab. 1-3). Überraschenderweise blieb das Gewicht der Kontrollgruppe am XX. Tag p.c. unter dem der beiden anderen Versuchsgruppen.

Der Gewichtsverlauf der Wistar-Tiere geht bis zum VI. Tag nach der Injektion mit dem Sprague-Dawley Gewichtsdiagramm konform. Die Verzögerung der Gewichtszunahme bei den narkotisierten Tieren am II. Tag nach der Injektion ist deutlich erkennbar, jedoch nicht signifikant. Am XX. Tag p.c. liegen die Gewichte der drei

Versuchsreihen nahe beieinander (Fig. 2, Tab. 4-6).

2. Einfluß auf das Gewicht der Feten

Die nach der Sectio gewogenen Feten bei beiden Stämmen und in jeder Versuchsreihe ein Durchschnittsgewicht von mehr als 3 g auf. Nach Lorke (9) kann bei einem durchschnittlichen Fetengewicht von mehr als drei Gramm nicht von retardiertem Wachstum gesprochen werden. Ein retardierender Einfluß auf das Fetengewicht durch die Prüfsubstanzen ist deshalb nicht zu verzeichnen. Signifikante Gewichtsunterschiede innerhalb vergleichbarer Versuchsgruppen (Tab. 7-12) scheinen eher zufälliger Natur zu sein, als daß sich eine Gesetzmäßigkeit ableiten ließe. So sind beim Sprague-Dawley Stamm sowohl die Feten der Kochsalz- als auch die der Thiopentalreihe hochsignifikant schwerer als die der Kontrollgruppe (Tab. 7 u. 9). Hochsignifikante Gewichtsunterschiede zwischen NaCl-Feten und Thiopentalfeten bestehen am 8. und 10. Tag p.c., wobei einmal die Kochsalzfeten, das anderemal die Thiopentaltiere schwerer sind (Tab. 8). Es ist also auch hier keine eindeutige Gesetzmäßigkeit herauszulesen. (Fig. 3).

Auch beim Stamm Wistar (Tab. 10-12) liegt den zum Teil hochsignifikanten Gewichtsunterschieden keine Gesetzmäßigkeit zugrunde (Fig. 4).

Nach Brock (10) können bei der Fetalentwicklung der Laboratoriumsratte Verzögerungen von 0,5 - 1,5 Tagen

auftreten, die sich natürlich auch auf das Gewicht der Feten auswirkt. Somit ist die Entwicklung der Laboratoriumsratte mit einer großen Streubreite behaftet, mit der die Gewichtsunterschiede erklärt werden können, zumal keine Gesetzmäßigkeit erkennbar ist.

3. Resorptionen

Bei der Sectio wurden abgestorbene oder in Resorption begriffene Früchte registriert, da solche Feten als mißgebildet zu werten und Folge von Entwicklungsstörungen sind (11).

Beim Stamm Sprague-Dawley wurden als Mittelwert aller fünf Versuchsgruppen bei der Kochsalzreihe 6,93% Resorptionen gefunden. Dieser Wert ist im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 3,76% mäßig signifikant erhöht (Tab. 16). Gegenüber den Thiopentalfeten mit einer Gesamtresorptionsrate von 3,29% erweisen sich die Werte der Kochsalzreihe als hochsignifikant (Tab. 18), während sich zwischen Thiopental- und Kontrollreihe keine Signifikanz ergibt (Fig. 13, Tab. 14). Obwohl, wie aus Fig. 14 ersichtlich, bei der Wistar-Ratte ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen, sind die Prozentunterschiede hier nicht signifikant (Tab. 20, 22, 24). Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei beiden Stämmen die Kochsalzreihe mehr Resorptionen aufweist als die Thiopental- oder Kontrollgruppe. Weiterhin fällt auf, daß die Resorptionen der Thiopentaltiere im Mittelwert fast mit den Kontrolltieren übereinstimmen. Im Hinblick auf den Schlaf-Wach-

Rhythmus lassen sich bei keinem Stamm und in keiner Versuchsreihe Gesetzmäßigkeiten bzw. übereinstimmende auffallende Werte erkennen (Tab. 13-24).

4. Skelettanomalien

Nach der Aufbereitung der lebenden Feten untersuchten wir sie unter dem Stereomikroskop auf Skelettanomalien. Wie sich herausstellte, lagen die Anomalien hauptsächlich im Bereich der Wirbel und Rippen. Retardierungserscheinungen, vor allem am os hyoideum, traten nur in geringer Anzahl auf. Bei einem Wurf konnten wir bei sechs Feten Gaumenspalten beobachten.

a) Wirbelanomalien

Beim Stamm Sprague-Dawley wurden in der Kontrollgruppe keine Wirbelanomalien gefunden. In der Thiopental- und Kochsalzreihe liegen die Wirbelanomalien prozentual so niedrig, daß sich innerhalb der Versuchsreihen keine signifikanten Unterschiede ergeben. (Fig. 5, Tab. 25-30). Der Wistar-Stamm wies nur in der Kontrollgruppe 1,21% Wirbelanomalien auf, ein Hinweis dafür, daß bei diesem Stamm die Wirbelsäule gegenüber teratogenen Reizen relativ immun ist. (Fig. 6, Tab. 31-36). Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wirbelanomalien und dem Schlaf-Wach-Rhythmus läßt sich bei keinem der Stämme erkennen.

Als Wirbelanomalien betrachteten wir deutlich voneinander getrennte Ossifikationspunkte am Wirbelkörper.

Diese Veränderungen traten vor allem im Bereich der unteren Brustwirbelsäule und der oberen Lendenwirbelsäule auf.

b) Rippenanomalien

Rippenanomalien beobachteten wir einerseits in Form starker S-förmiger Verkrümmungen mit unterschiedlichem Ossifikationsgrad, der in der Anfärbbarkeit mit Alizarinrot zum Ausdruck kam. Andererseits traten überzählige Rippen am ersten Lendenwirbel auf. Diese waren ein- oder beidseitig angelegt und mehr oder weniger voll entwickelt.

Der Mittelwert der Kontrollgruppe liegt bei Sprague-Dawley bei 8,79%. Dieser Wert wurde bei den Kochsalztieren mit 10,16% nicht signifikant überschritten. Der Durchschnittswert der Thiopentaltiere lag dagegen mit 14,15% mäßig signifikant über dem Kontrollwert (Tab. 38). Ein Vergleich der Prozentwerte an den einzelnen Versuchstagen zeigt eine deutliche Zunahme der Rippenanomalien am 9., 10. und 11. Trächtigkeitstag bei den Thiopentaltieren, am 10. und 11. Tag auch bei den Kochsalztieren (Fig. 7,13, Tab. 38), wobei jedoch nur der 10. Tag hochsignifikante Unterschiede gegenüber dem Kontrollwert aufweist. Insgesamt ergibt sich ein langsames Ansteigen der Anomalien bei den Thiopentaltieren, das am 10. Tag p.c. seinen Höchstwert von 27,11% erreicht. Bei den Kochsalztieren ist bis zum 9. Tag p.c. eine fallende Tendenz zu verzeichnen, am 10. Tag jedoch ein sprunghaftes Ansteigen auf 27,18%. Auch am 11. Tag

liegen mit 14,03% bzw. 15,29% nahezu identische Werte vor. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Wistar-Ratte. Zunächst fällt auf, daß die Werte insgesamt erheblich höher liegen als bei Sprague-Dawley. Schon die Kontrollgruppe erreicht mit 21,41% eine hohe Spontanmißbildungsrate. Die Kochsalzwerte zeigen vom 7. - 11. Tag fallende Tendenz, die zwar bei den Thiopentaltieren auch angedeutet, jedoch wesentlich schwächer ausgeprägt ist. Zu vermerken ist die auffallend hohe Anomalienquote der Thiopentaltiere, die an jedem Versuchstag über 40% liegt und am 9. Tag mit 63,95% den Höchstwert erreicht. Im Vergleich mit dem Sprague-Dawley Stamm fällt auf, daß hier am 7. und 8. Tag Thiopental- und Kochsalzwerte nahe beieinander liegen, während an den restlichen Tagen hochsignifikante Unterschiede vorliegen, die in der Relation zu den Sprague-Dawley Ratten in etwa übereinstimmen (Fig. 8, Tab. 48). Bezüglich des Schlaf-Wach-Rhythmus bestehen zwar zum Teil erhebliche Differenzen, denen jedoch keine Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt (Fig. 10). Zusammenfassend ist in Bezug auf Rippenanomalien festzustellen, daß sich die beiden Stämme sowohl in der Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Reizen als auch im Zeitpunkt der maximalen Empfindlichkeit erheblich voneinander unterscheiden. Besonders die Wistar-Ratte beantwortet die Thiopentalapplikation mit einer sehr hohen Zahl von Rippenanomalien (Tab. 37-48)

5. Gesamtanomalien

Wenn man Resorptionen, Rippen- und Wirbelanomalien zusammenfaßt, ergeben sich bei Sprague-Dawley in der Kontrollgruppe 12,22% Gesamtanomalien, in der Kochsalzreihe 17,65% und in der Thiopentalreihe 18,17%. Diese Werte sind mäßig- und hochsignifikant unterschiedlich zum Kontrollwert (Fig. 11,13, Tab. 50 u. 52). Auffällig ist, daß die Unterschiede der Anomalienquoten nicht so stark ausgeprägt sind wie bei Wistar. Bei diesem Stamm sind die Prozent-Differenzen wesentlich drastischer, sowohl in Bezug auf die Höhe der Gesamtanomalienrate, als auch in der Differenz der Versuchsreihen. Dies ist vor allem durch die ungewöhnlich hohe Zahl von Rippenanomalien bedingt. Bei Wistar liegt der Kontrollwert bei 26,35%, der Wert der Kochsalzgruppe bei 31,98% und der Thiopentalwert bei 55,92%. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei Zusatz von Thiopental in einer Dosis von 20 mg/kg KG zu physiologischer Kochsalzlösung die Gesamtanomalienquote hochsignifikant um fast das Doppelte ansteigt (Fig. 12,14,15, Tab. 55-60).

6. Vergleich der Mittelwerte der beiden Rattenstämme

Der Zusatz von Thiopental zur phys. Kochsalzlösung ruft bei beiden Stämmen mehr Anomalien hervor. Dies gilt für Gesamt- und Rippenanomalien, nicht jedoch für Resorptionen, bei denen der Kochsalzwert über den beiden anderen Versuchsreihen liegt (Fig. 13,14).

Die Resorptionswerte der Thiopental- und Kontrolltiere sind bei beiden Stämmen jeweils nahezu identisch. Wirbelanomalien sind bei beiden Stämmen nur sehr wenige zu verzeichnen. Die Wistar-Ratte reagiert auf Thiopentalzusatz wesentlich empfindlicher als die Sprague-Dawley-Ratte; dabei fällt vor allem die Anfälligkeit im Rippenbereich auf, während die Wirbelsäule auf den teratogenen Reiz nicht anspricht.

IV. D i s k u s s i o n

Die teratogene Wirkung einer Substanz ist abhängig von der Dosis, der teratogenen Dosis und dem Zeitpunkt der Applikation während einer kritischen Periode der Keimesentwicklung (12). In diesem Versuch wurde mit einer Dosis von 20 mg Thiopental/kg Körpergewicht gearbeitet, da sie einer therapeutischen Dosis entspricht und die gewonnenen Ergebnisse somit eine direkte praxisbezogene Aussage darstellen. Der Zeitraum der Applikation zwischen 7. und 11. Schwangerschaftstag wurde gewählt, weil in dieser Zeit wichtige, für die Teratogenese bedeutsame Ereignisse in der Entwicklung des Feten liegen. Die Teratologie hat vor allem zwei kritische Perioden festgestellt, in denen äußere Einwirkungen zu Störungen der Embryogenese und zum Absterben von Embryonen führen können. Die erste kritische Periode entspricht der Implantation, die zweite der Placentation (13). Bei der Ratte erfolgt die Implantation am 7. Tag p.c. In dieser Zeit erfolgt auch die Absonderung des Mesoderms. Deshalb würden sich hier einwirkende Störungen auch auf die Skelettentwicklung auswirken. Der Nabelschnuranschluß erfolgt am 11. Tag p.c. (14). Die kritischen Phasen der Keimesentwicklung hängen mit den Besonderheiten des embryonalen Stoffwechsels während der kritischen Perioden zusammen, in denen ein verstärkter Oxydationsprozeß, eine Verminderung der Sulfhydrylgruppen und der Ribonucleinsäuren beobachtet

wurden. Diese Erscheinungen sprechen für einen besonders störanfälligen Zustand des embryonalen Eiweißes, der es gegenüber äußeren Einwirkungen instabil werden läßt (15). Aus diesem Grund können verschiedene Noxen zu den gleichen Mißbildungen führen. Bei Teratogenitätsversuchen müssen jedoch neben phasenspezifischen auch noxenspezifische Mißbildungen in Betracht gezogen werden (16). In unserem Fall sind als Noxen einerseits die Applikation von phys. Kochsalzlösung, andererseits die Gabe von Thiopental zu werten.

Zu den vielfältigen exogenen Noxen, die eine Fruchtschädigung hervorrufen können, sind auch Stresssituationen während der Schwangerschaft zu zählen. In Tierversuchen konnten teratogene Schäden hervorgerufen werden, indem man trächtige Weibchen Stresssituationen aussetzte. So konnten Peters und Strassburg (17) bei Mäusen durch unspezifische Reize wie Lärm und Hunger Gaumenspalten erzeugen. Sie machten dafür den während Stresssituationen erhöhten Corticosteroidspiegel im Blut verantwortlich, zumal bekannt ist, daß Cortison eine teratogene Substanz darstellt (18). Auch Kleiß (19) billigt der Dysfunktion des endokrinen Apparates eine indirekte Bedeutung für die Teratogenese zu. Barret (20) hat gezeigt, daß i.p.-Injektionen von phys. Kochsalzlösung eine deutliche Zunahme des Plasmacorticoidspiegels zur Folge haben. Weiterhin haben Streat und Peer (21) in einer retrospektiven Studie am Menschen beobachtet, daß Stress ein ätiologischer Faktor bei der Entstehung von Gaumenspalten sein kann.

Alle diese Untersuchungen weisen darauf hin, daß phys. Kochsalzlösung keine Noxenspezifität angelastet werden kann; die Teratogenität besitzt vielmehr phasenspezifischen Charakter und ist eher dem unspezifischen Reiz der Applikation zuzuschreiben, der im Tier eine Stresssituation auslöst. Zwar haben Nishimura und Miyamoto (22) mit 25-prozentiger Kochsalzlösung in wesentlich höherer Dosierung (2.500 mg/kg KG) spezifische Mißbildungen bei Mäusen erzeugen können, doch dürfte unter unseren Versuchsbedingungen - isotone Lösung, 20 mg/kg - die Teratogenität nicht im Kochsalz begründet sein, da die geringe Dosis und vor allem die Isotonie nicht geeignet sind wesentliche osmotische Druckveränderungen zu bewirken, die in der zitierten Arbeit für die Mißbildungen verantwortlich gemacht werden.

Wie aus einem Vergleich der Mittelwerte beider Stämme hervorgeht (Fig. 13,14), überwiegen mit Ausnahme der Resorptionen die Mißbildungsraten der Thiopentalreihen die der Kochsalzreihen um mäßig signifikante bis hochsignifikante Werte. Es muß deshalb dem Thiopental eine zusätzliche teratogene Wirksamkeit zugeschrieben werden. Dabei ist hervorzuheben, daß der Mißbildungstypus in beiden Versuchsreihen sich in etwa entsprach. Die Rippen- und Wirbelanomalien zeigten in beiden Versuchsreihen das gleiche Bild. Es wurde in keiner Gruppe ein spezieller, eben nur in einer Versuchsgruppe vorkommender Anomalientypus gefunden. Dennoch muß auch beim Thiopental neben der Phasenspezifität auch eine noxenspezifische Wirkung in Betracht gezogen werden. Eine

mögliche Ursache für die höhere Mißbildungsrate ist die durch Barbituratnarkosen verursachte Atemdepression, die eine Hypoxie im Gefolge haben kann. Diese Hypoxie resultiert nach Persaud (23) aus einer Hemmung einer frühen Stufe der Atmungskette, in der das Coenzym I und das Flavoprotein beteiligt sind. Außerdem wird das Atemzentrum durch direkten Angriff der Barbiturate gelähmt. Bei narkotischen Dosen wird auch das Herzminutenvolumen gesenkt und der periphere Widerstand erhöht (24), was ebenfalls zur Entstehung der Hypoxie beitragen kann. Nach Büchner (25) gehen den einzelnen Schritten der Formbildung des Embryo jeweils intensive Prozesse der Eiweißsynthese voraus, die ihrerseits intensive Atmungsprozesse erfordern. Deshalb muß die Störung des Stoffwechsels bei genügender Dauer und Intensität mit Notwendigkeit Störungen der Formbildung nach sich ziehen. Die Untersuchungen Büchners haben gezeigt, daß alle wichtigeren Mißbildungen des Menschen am Hühnchenkeim durch Sauerstoffmangel phasenspezifisch nachgeahmt werden können (26). Diese Untersuchungen konnten von Rübsaamen (27) durch Versuche am Amphibienkeim ergänzt und bestätigt werden. Degenhardt (28) konnte ebenfalls durch Sauerstoffmangelexposition Mißbildungen bei Kaninchenembryonen erzeugen. Dabei standen Wirbelsäulenfehlbildungen aller Variationsgrade im Vordergrund. Er konnte weiterhin an Kaninchenversuchen demonstrieren, daß durch den Sauerstoffmangel die Induktions- und Organisationswirkung der Chorda gestört wird und die Wirbelmißbildungen durch Schädigung

der Chorda dorsalis entstehen. Ingalls et al. (29) führten Sauerstoffmangelversuche an trächtigen Mäusen durch, welche in Abhängigkeit des Versuchstages Wirbelfehlbildungen in verschiedenen Abschnitten der Wirbelsäule ergaben. Die beschriebenen Mißbildungen stimmten weitgehend mit den von uns beobachteten überein. Nach allen heute vorliegenden Untersuchungen stören also auf Stunden bemessene Oxydationshemmungen am sich entwickelnden Wirbeltierkeim und zwar bei Amphibien, Vögeln und Säugern die Stoffwechselprozesse so, daß im weiteren Verlauf bestimmte Schritte der Strukturbildung nicht mehr vollzogen werden und phasenspezifische Mißbildungen entstehen. Da es sich bei Thiopental um ein sog. ultrakurzwirkendes Narkotikum handelt, stellt sich die Frage, ob in unserem Versuch eine ausreichend lange Einwirkungszeit vorliegt. Nach Doenicke (30) sind noch vierundzwanzig Stunden nach einer Thiopentalnarkose Konzentrationen in hypnotischer oder sedativer Dosis im Serum vorhanden. Außerdem hat das Desulfurierungsprodukt des Thiopental, das Pentobarbital, dieselben oder nur wenig geringere hypnotische Potenz als seine Thioanaloge; das Pentobarbital ist jedoch länger wirksam. Dies erklärt die lange Müdigkeit und Schläfrigkeit der Tiere nach der Narkose. Eine protrahierte Hypoxie wäre also in unserem Fall durchaus denkbar. Wenn gleich in diesem Versuch kein Hinweis auf eine noxenspezifische Wirkung des Thiopental vorliegt, so muß man sie doch in Erwägung ziehen, weil auch die Möglichkeit besteht, daß Thiopental und seine Abbauprodukte

nicht auf dem Umweg über die Hypoxie, sondern direkt am Keim schädigende Wirkungen entfalten. Daß derartige Vermutungen nicht unberechtigt erscheinen, zeigt eine Arbeit von Setälä et al. (31), in der eine einzige, zu oberflächlicher Narkose führende i.p.- Injektion von Natrium-Pentobarbital eine hochsignifikante Menge pathologischer Kernteilungsfiguren in der Mäuseepidermis hervorrief. Da das Natrium-Pentobarbital namentlich in einem Gewebe mit lebhafter Zellerneuerung pathologische Mitosen auslöst, mahnt Setälä zu besonderer Vorsicht beim Gebrauch von Natrium-Pentobarbital in der Schwangerschaft.

V. Zusammenfassung

1. Die teratogene Wirkung sowohl des Thiopental als auch der alleinigen Applikation von 0,9 % - iger NaCl-Lösung wurde an Ratten des Wistar- und des Sprague-Dawley Stammes geprüft.
2. Der Gewichtsverlauf der Muttertiere wurde nach der Thiopentalinjektion leicht gesenkt, am Ende der Trächtigkeit hatten sie jedoch den Verlust wieder aufgeholt.
3. Die Fetengewichte konnten nicht erheblich beeinflußt werden.
4. Wirbelanomalien traten bei keinem Stamm in größerer Anzahl auf.
5. Empfindliche Phasen waren bei beiden Stämmen der 9. - 11. Schwangerschaftstag, besonders in Bezug auf die Thiopentalinjektion.
6. Der Stamm Wistar ist besonders für Rippenanomalien anfällig, während Wirbelanomalien so gut wie nicht auftraten. Bei Sprague-Dawley konnten Rippen- und in geringer Anzahl auch Wirbelanomalien festgestellt werden.
7. Die Applikation von Thiopental verursachte bei jedem Stamm signifikant mehr Rippenanomalien, während die alleinige Gabe von phys. Kochsalzlösung die

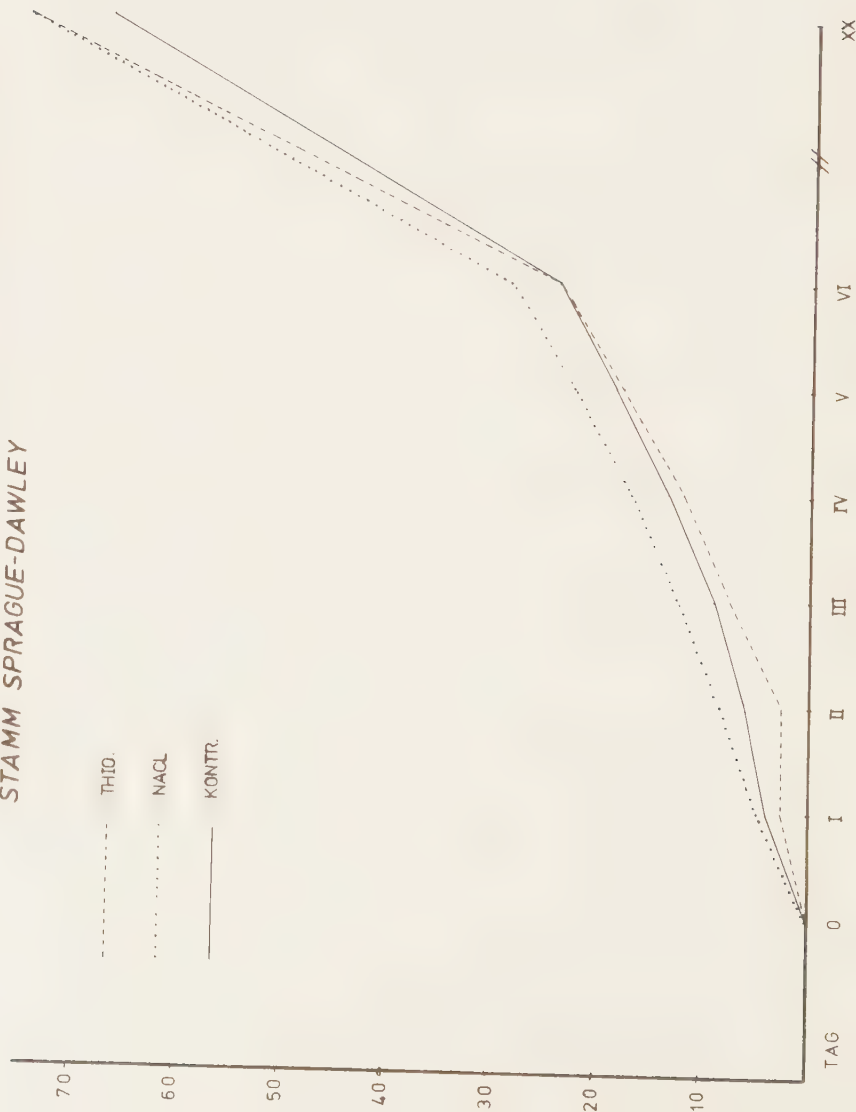
Resorption begünstigte.

8. Eine eindeutige Abhängigkeit der Mißbildungen vom Schlaf-Wach-Rhythmus der Tiere läßt sich nicht erkennen.

GEWICHTSVERLAUF DER MUTTERTIERE IN G

FIG. 1

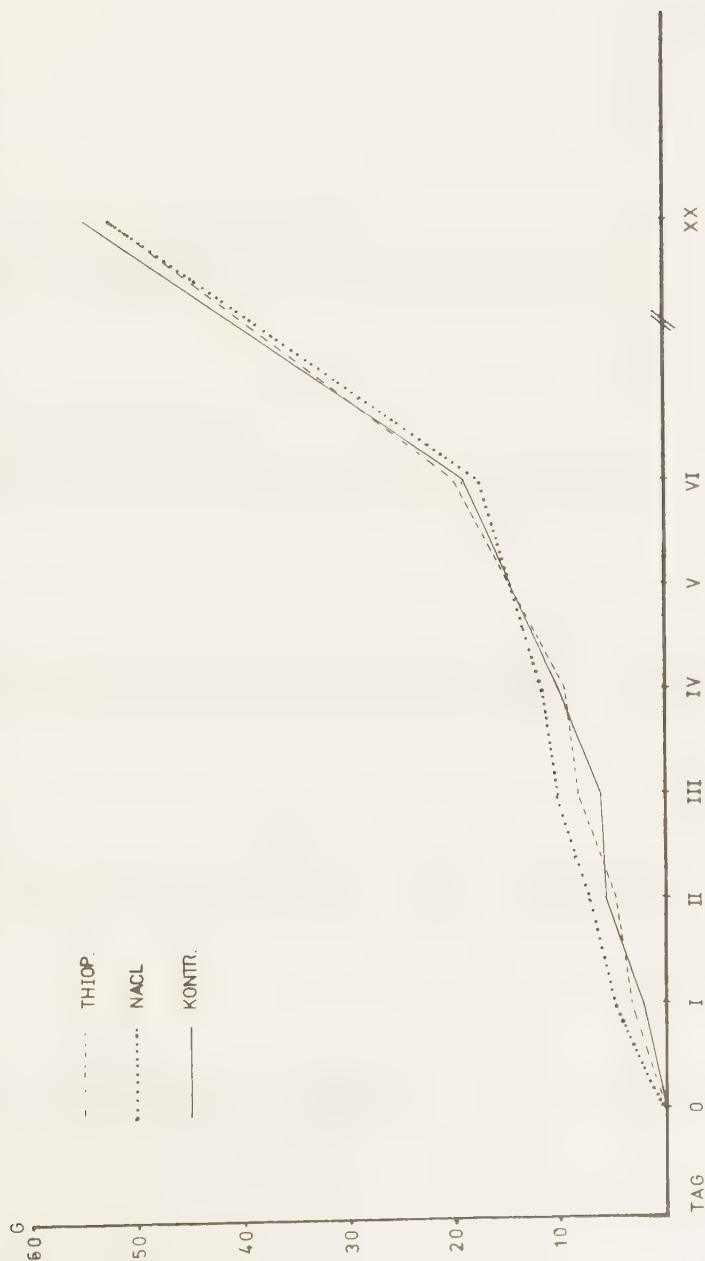
STAMM SPRAGUE-DAWLEY



GEWICHTSVERLAUF DER MUTTERTIERE IN G

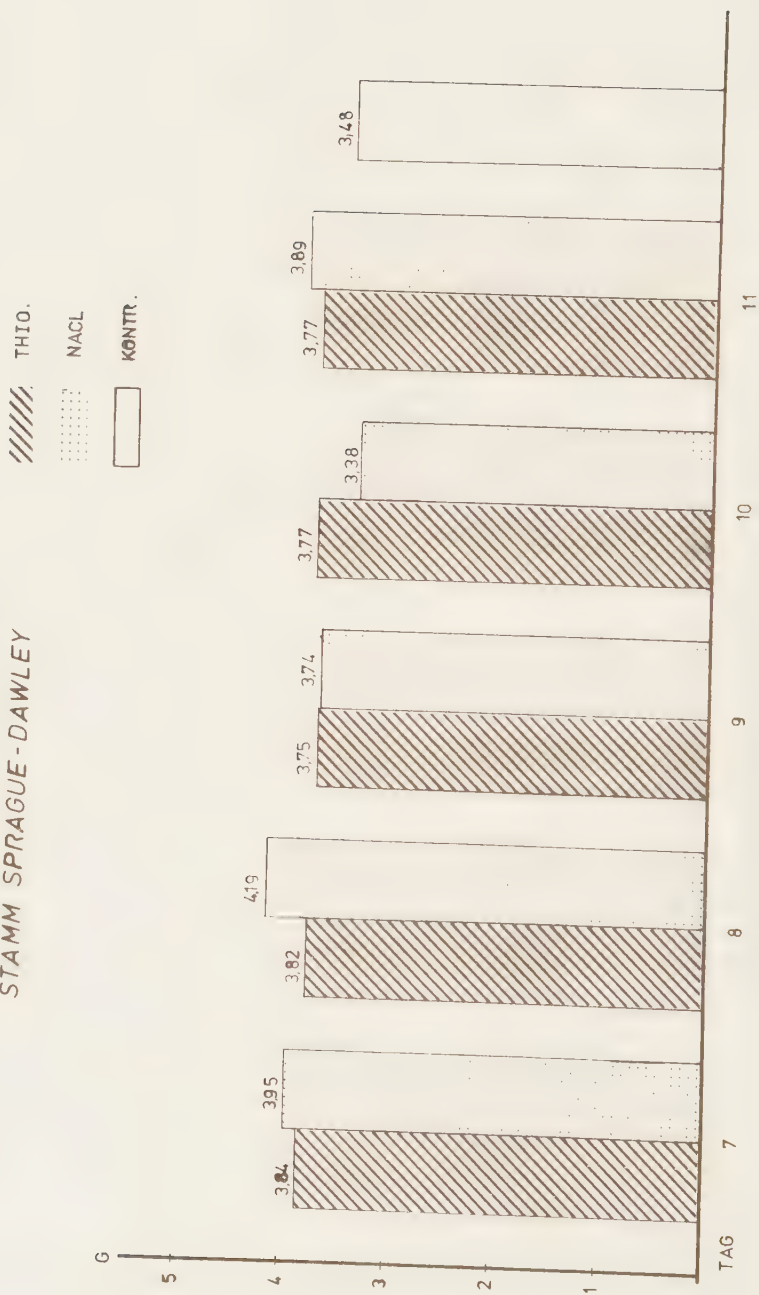
FIG. 2

STAMM WISTAR



FETENGEWICHTE IN G STAMM SPRAGUE-DAWLEY

FIG. 3



FETENGEWICHTE IN G

STAMM WISTAR

FIG. 4



WIRBELANOMALIEN IN % STAMM SPRAGUE-DAWLEY

FIG. 5



WIRBELANOMALIEN IN %

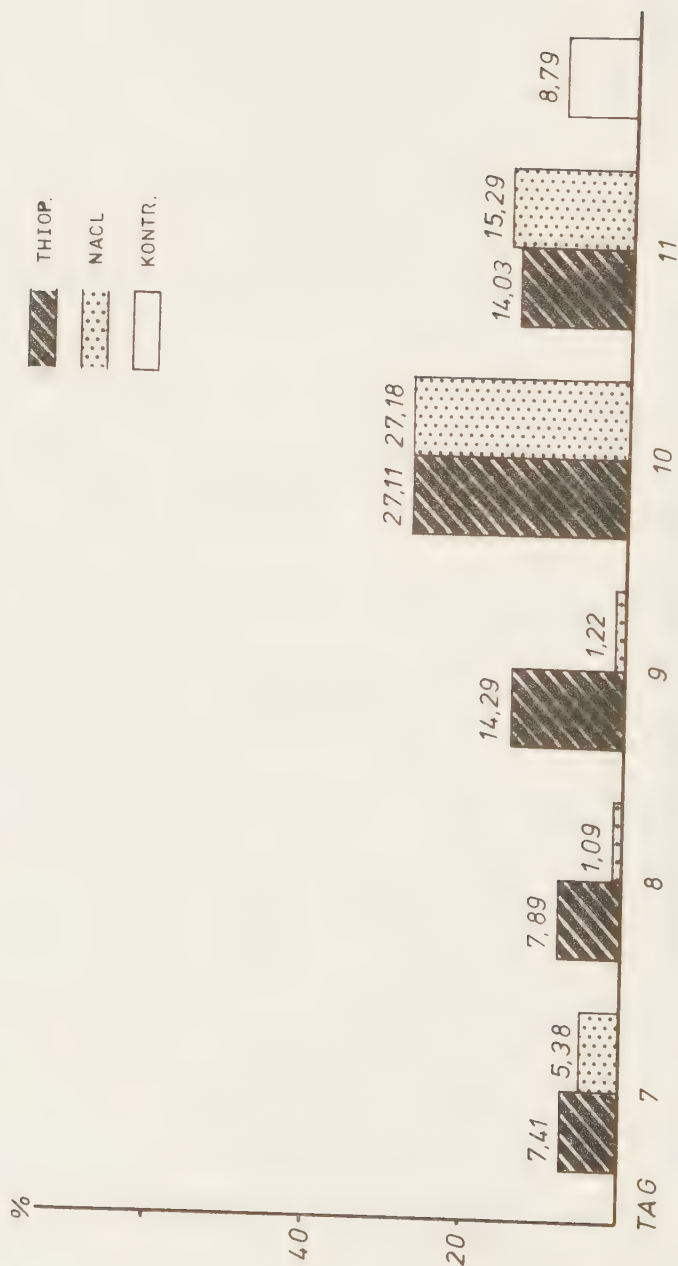
STAMM WISTAR



FIG. 6

RIPPENANOMALIEN IN % STAMM SPRAGUE-DAWLEY

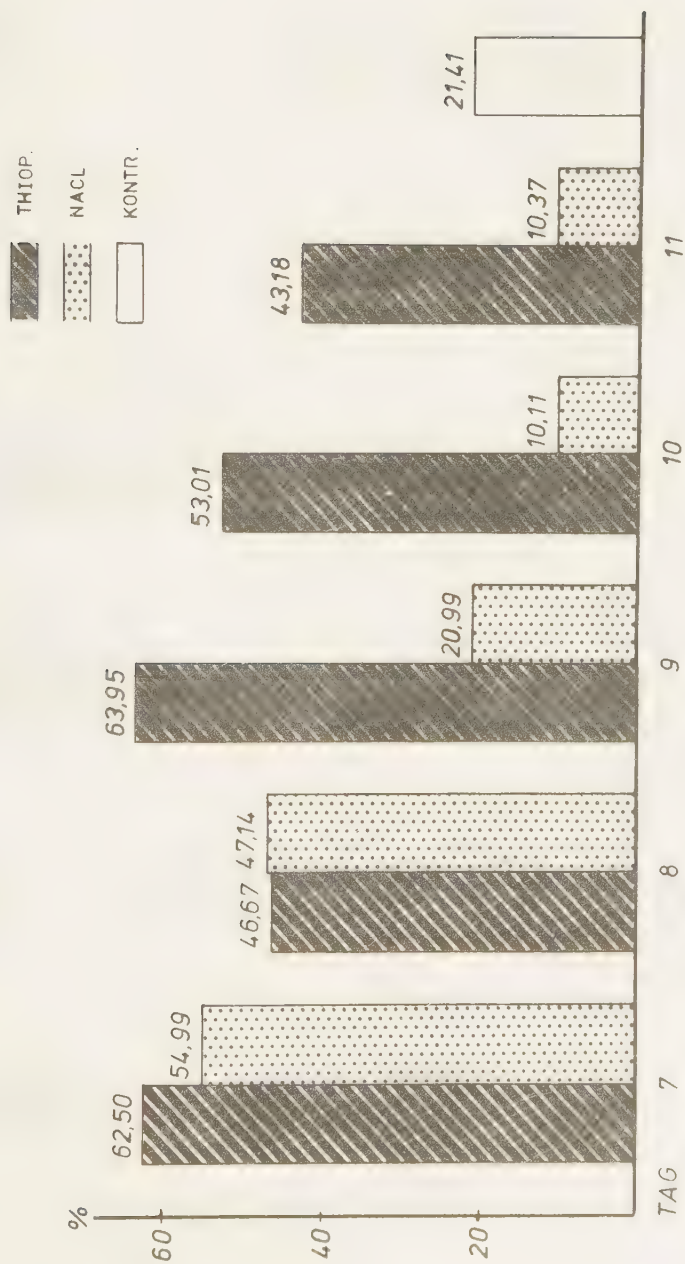
FIG. 7



RIPPENANOMALIEN IN %

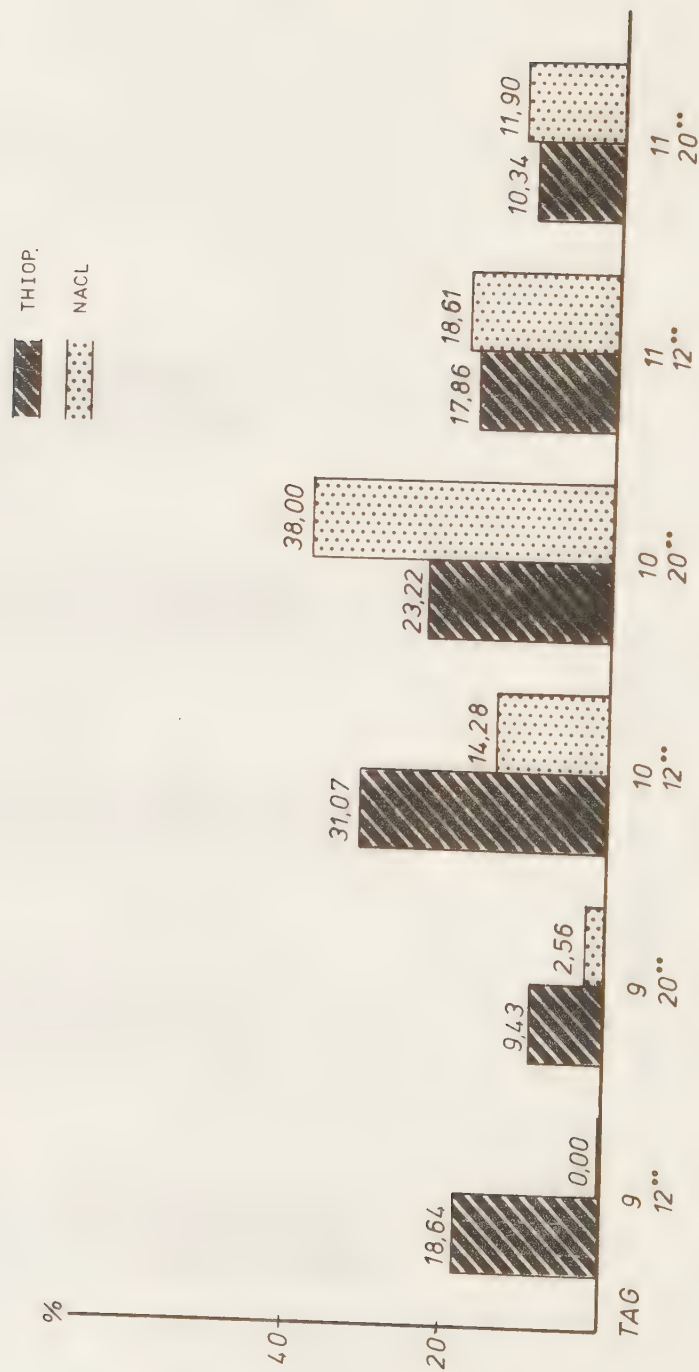
STAMM WISTAR

FIG.8



RIPPENANOMALIEN IN % STAMM SPRAGUE-DAWLEY

FIG. 9



RIPPENANOMALIEN IN %

STAMM WISTAR

THIOP.
NACL

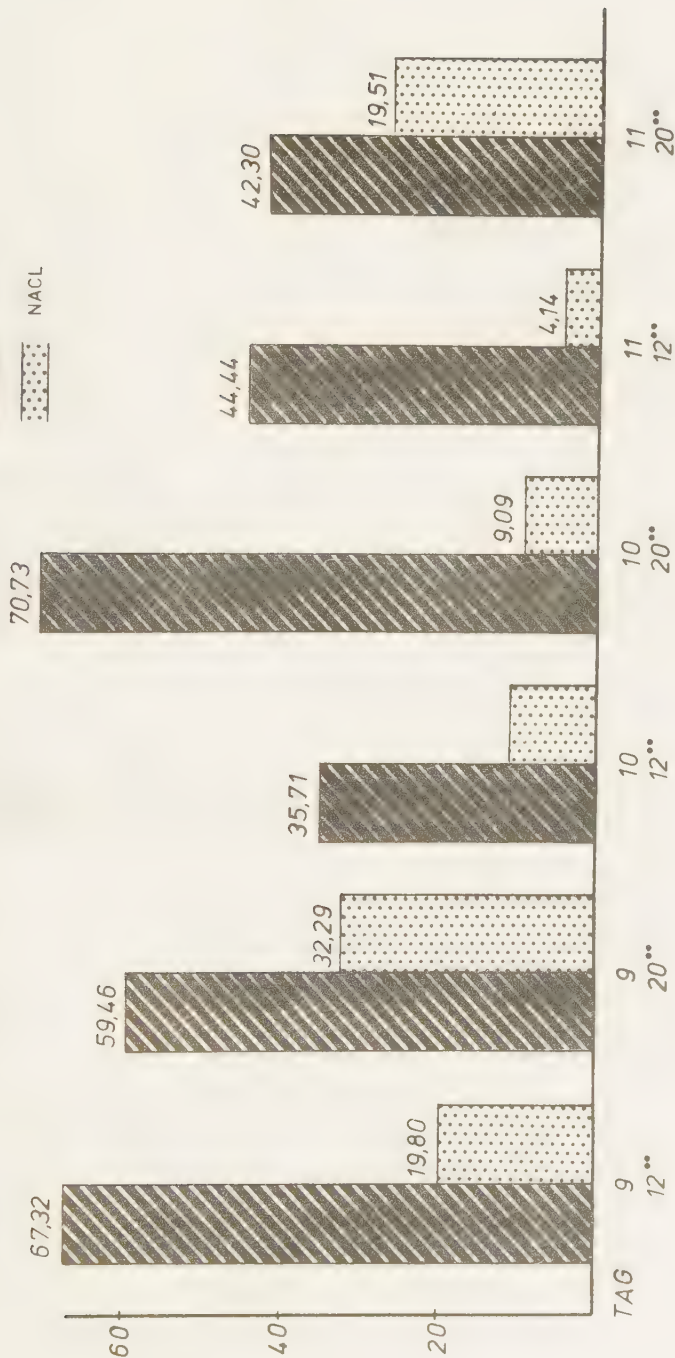
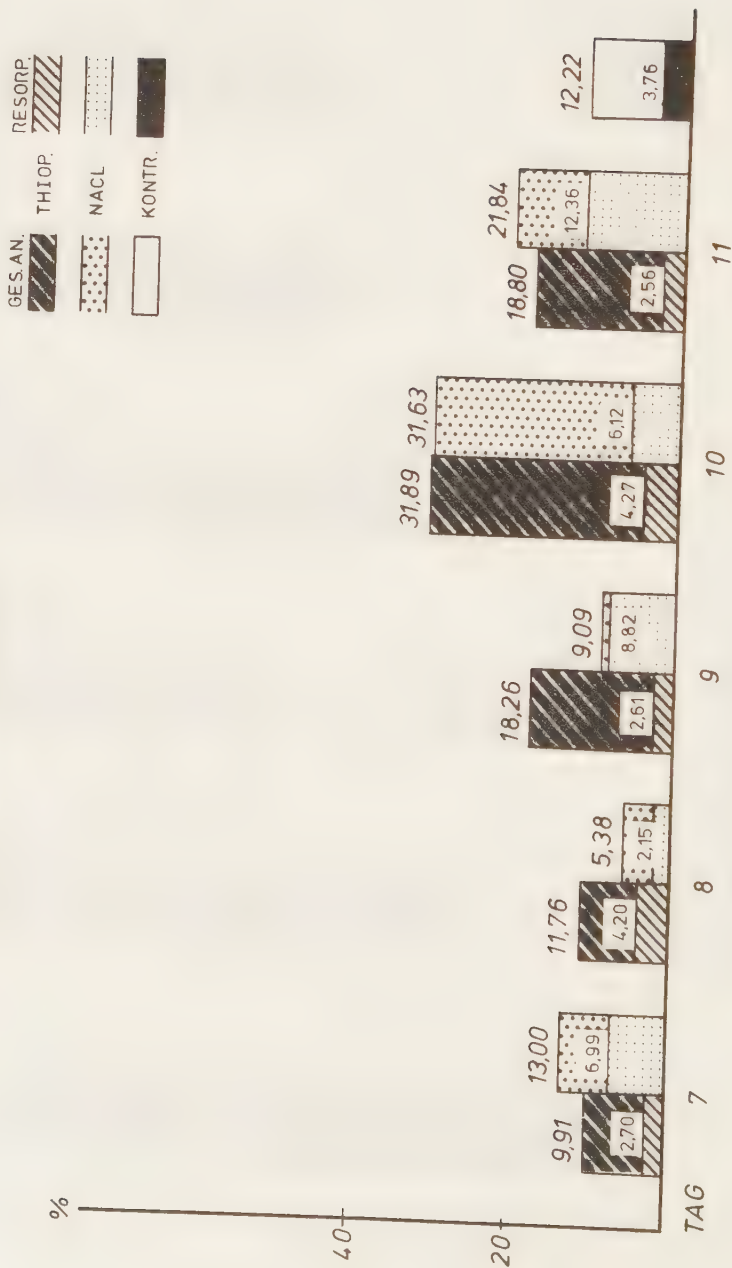


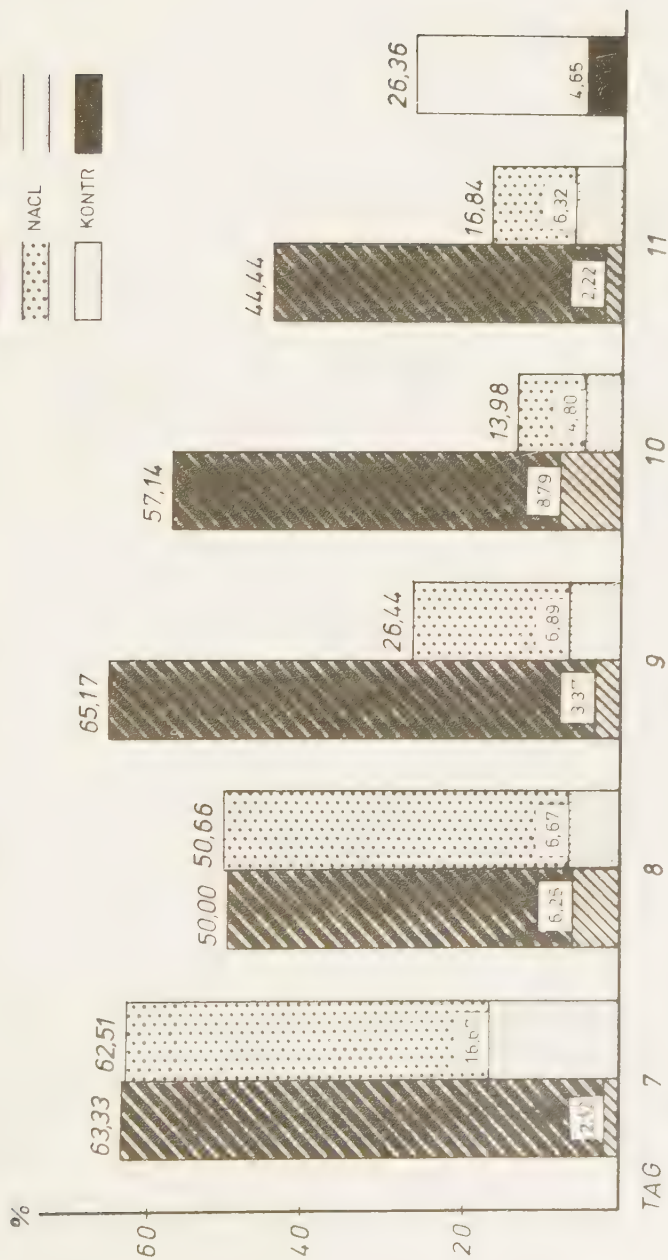
FIG. 10

GESAMTANOMALIEN UND RESORPTIONEN IN % FIG. 11 STAMM SPRAGUE-DAWLEY



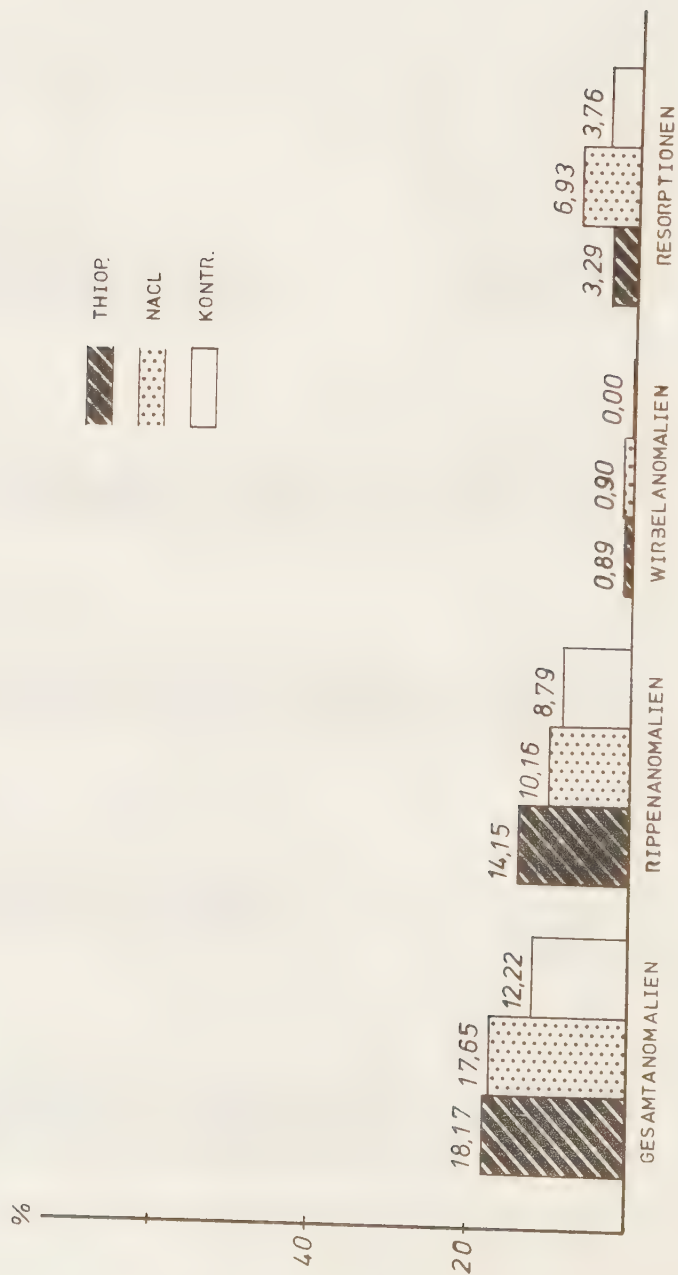
GESAMTANOMALIEN UND RESORPTIONEN IN %

STAMM WISTAR



MITTELWERTE IN %
STAMM SPRAGUE-DAWLEY

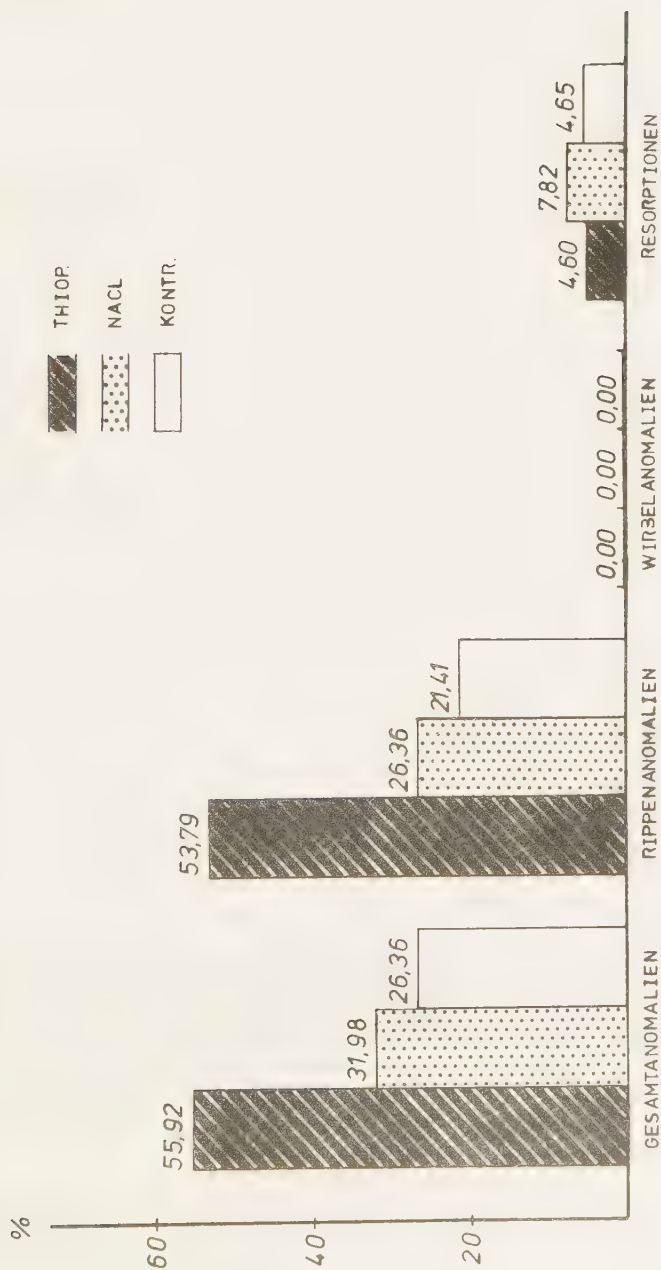
FIG. 13



MITTELWERTE IN %

STAMM WISTAR

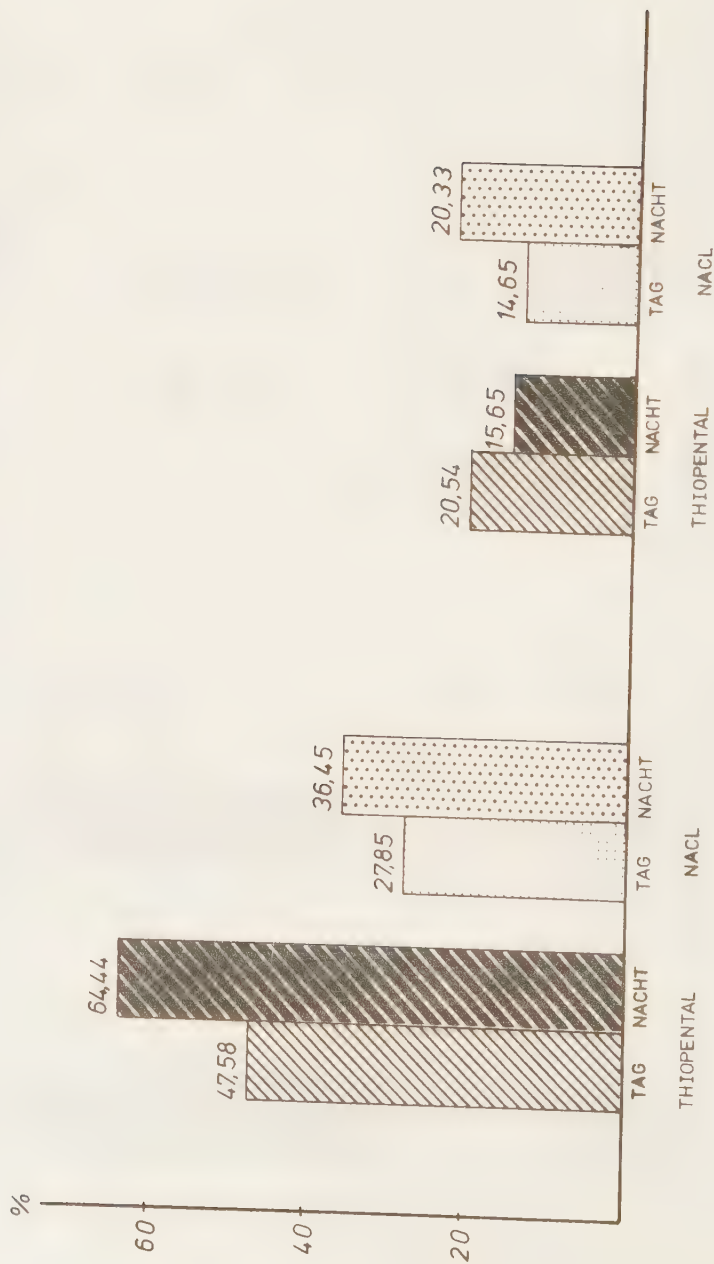
FIG. 14



GESAMTANOMALIEN IN %

FIG. 15

VERGLEICH ZWISCHEN DEN MITTELWERTEN DER TAG- UND NACHTTIERE



Anhang: T a b e l l e n (statistische Auswertung)

Zeichenerklärung:

- nicht signifikant

+ mäßig signifikant

(2P 0.05)

++ hochsignifikant

(2P 0.001)

MW Mittelwert

t Injektion um 12 Uhr

n Injektion um 20 Uhr

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab.
Behand- lungstag	Zahl d. Muttert.	Gewicht	Stand.- i. Gramm abweich.	Zahl d. Muttert.	Gewicht	Stand.- i. Gramm abweich.		Signi- fikan
I	50	2,500	6,869	25	3,082	5,504		-
II	50	2,300	7,013	25	6,142	4,454		++
III	50	7,400	8,159	25	9,181	5,251		-
IV	50	12,100	7,565	25	13,714	4,903		-
VI	50	23,900	10,656	25	24,142	6,807		-
XX	50	74,600	16,593	25	67,200	13,633		+

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab.
Behand- lungstag	Zahl d. Muttert.	Gewicht	Stand.- i. Gramm abweich.	Zahl d. Muttert.	Gewicht	Stand.- i. Gramm abweich.		Signi- fikan
I	50	2,500	6,869	40	3,875	7,293		-
II	50	2,300	7,013	40	8,750	7,316		++
III	50	7,400	8,159	40	12,625	7,248		++
IV	50	12,100	7,565	40	17,125	8,762		++
VI	50	23,900	10,656	40	28,625	9,404		+
XX	50	74,600	16,593	40	75,250	20,691		-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 3
Behand- lungstag	Zahl d. Muttert.	Gewicht d.	Stand.- i. Gramm abweich.	Zahl d. Muttert.	Gewicht d.	Stand.- i. Gramm abweich.		Signi- fikanz
I	40	3,875	7,293	25	3,082	5,504		-
II	40	8,750	7,316	25	6,142	4,454		-
III	40	12,625	7,248	25	9,181	5,251		+
IV	40	17,125	8,762	25	13,714	4,903		-
VI	40	28,625	9,404	25	24,142	6,807		+
XX	40	25,250	20,691	25	67,200	13,633		-

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 4
Behand- lungstag	Zahl d. Muttert.	Gewicht d.	Stand.- i. Gramm abweich.	Zahl d. Muttert.	Gewicht d.	Stand i. Gramm abweich.		Signi- fikanz
I	40	4,615	5,050	50	2,142	3,686		++
II	40	6,923	6,028	50	5,500	4,050		-
III	40	9,871	6,639	50	6,142	4,711		++
IV	40	11,794	4,934	50	10,100	7,106		-
VI	40	17,307	10,056	50	19,000	8,067		-
XX	40	52,564	14,994	50	54,814	17,732		-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 5
Behand- lungstag	Zahl d. Gewicht Stand.- Muttert.i. Gramm abweich.			Zahl d. Gewicht Stand.- Muttert.i. Gramm abweich.			Signi- fikanz
I	50	2,900	5,810	50	2,142	3,686	-
II	50	4,300	5,715	50	5,500	4,050	-
III	50	7,800	6,074	50	6,142	4,711	-
IV	50	9,500	7,089	50	10,100	7,106	-
VI	50	19,300	6,851	50	19,000	8,067	-
XX	50	52,500	15,651	50	54,814	17,732	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung			Tab. 6
Behand- lungstag	Zahl d. Gewicht Stand.- Muttert.i. Gramm abweich.			Zahl d. Gewicht Stand.- Muttert.i. Gramm abweich.			Signi- fikanz
I	50	2,900	5,810	40	4,655	5,050	-
II	50	4,300	5,715	40	6,923	6,028	+
III	50	7,800	6,074	40	9,871	6,639	-
IV	50	9,500	7,089	40	11,794	4,934	-
VI	50	19,300	6,851	40	17,307	10,056	-
XX	50	52,500	15,651	40	52,564	14,994	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 7
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht Stand.- i.Gramm abweich.		Feten- zahl	Gewicht Stand.- i.Gramm abweich.			Signi- fikanz
7. Tag	108	3,841	0,459	307	3,544	0,378		++
8. Tag	114	3,825	0,313	"	"	"		++
9. Tag	112	3,756	0,325	"	"	"		++
10. Tag	111	3,774	0,419	"	"	"		++
11. Tag	114	3,773	0,634	"	"	"		++

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 8
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht Stand.- i.Gramm abweich.		Feten- zahl	Gewicht Stand.- i.Gramm abweich.			Signi- fikanz
7. Tag	108	3,841	0,459	93	3,947	0,870		-
8. Tag	114	3,825	0,313	77	4,190	0,938		++
9. Tag	112	3,756	0,325	85	3,741	0,867		-
10. Tag	111	3,774	0,418	92	3,302	0,394		++
11. Tag	114	3,773	0,634	85	3,888	0,659		-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 9
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Signi- fikanz
7. Tag	93	3,947	0,870	307	3,544	0,378	++
8. Tag	77	4,190	0,938	"	"	"	++
9. Tag	85	3,791	0,867	"	"	"	++
10. Tag	92	3,382	0,394	"	"	"	++
11. Tag	85	3,888	0,659	"	"	"	++

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 10
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Signi- fikanz
7. Tag	60	3,189	0,412	492	3,488	1,412	-
8. Tag	70	3,501	0,603	"	"	"	-
9. Tag	81	3,474	0,350	"	"	"	-
10. Tag	89	3,860	0,394	"	"	"	+
11. Tag	89	3,555	0,322	"	"	"	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 11
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Signi- fikanz
7. Tag	87	3,427	0,651	492	3,488	1,412	-
8. Tag	90	3,456	0,477	"	"	"	-
9. Tag	86	3,622	0,407	"	"	"	-
10. Tag	73	3,288	0,314	"	"	"	-
11. Tag	78	3,111	0,308	"	"	"	+

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung			Tab. 12
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Feten- zahl	Gewicht i. Gramm	Stand.- abweich.	Signi- fikanz
7. Tag	87	3,427	0,651	60	3,189	0,412	++
8. Tag	90	3,456	0,477	70	3,501	0,603	-
9. Tag	86	3,622	0,407	81	3,474	0,350	++
10. Tag	73	3,288	0,314	89	3,860	0,394	++
11. Tag	78	3,111	0,308	89	3,555	0,322	++

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 1
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	60	2	3,332	319	12	3,761	0,044	-
7 n	51	1	1,960	"	"	"	0,057	-
8 t	62	4	6,442	"	"	"	0,384	-
8 n	57	1	1,755	"	"	"	0,137	-
9 t	60	1	1,666	"	"	"	0,186	-
9 n	55	2	3,635	"	"	"	0,115	-
10 t	57	2	3,507	"	"	"	0,082	-
10 n	59	3	5,083	"	"	"	0,013	-
11 t	58	2	3,447	"	"	"	0,068	-
11 n	59	1	1,694	"	"	"	0,169	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 1
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	111	3	2,701	319	12	3,761	0,049	-
8. Tag	119	5	4,201	"	"	"	0,004	-
9. Tag	115	3	2,600	"	"	"	0,079	-
10. Tag	116	5	4,272	"	"	"	0,000	-
11. Tag	117	3	2,563	"	"	"	0,097	-
MW	578	19	3,286	"	"	"	0,032	-

		Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 15	
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Signi- fikanz
		N	%		N	%	
7 t	51	4	7,843	319	12	3,761	0,921
7 n	49	3	6,122	"	"	"	0,152
8 t	47	2	4,256	"	"	"	0,058
8 n	46	0	0,000	"	"	"	0,801
9 t	46	3	6,521	"	"	"	0,234
9 n	42	3	7,143	"	"	"	0,385
10 t	45	3	6,665	"	"	"	0,267
10 n	53	3	5,658	"	"	"	0,074
11 t	46	3	6,521	"	"	"	0,234
11 n	51	9	12,615	"	"	"	13,347
							++

		Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 16	
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Signi- fikanz
		N	%		N	%	
7. Tag	100	7	7,000	319	12	3,761	1,162
8. Tag	93	2	2,151	"	"	"	0,184
9. Tag	88	6	6,817	"	"	"	0,886
10. Tag	98	6	6,120	"	"	"	0,520
11. Tag	97	12	12,355	"	"	"	8,619
MW	476	33	6,929	"	"	"	3,027
							+

Stamm Sprague-Dawley
Behandlung mit
20 mg/kg Thiopental
in 5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Stamm Sprague-Dawley
Behandlung mit
5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Tab. 17

Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	60	2	3,332	51	4	7,843	0,391	-
7 n	51	1	1,960	49	3	6,122	0,303	-
8 t	60	4	6,440	47	2	4,256	0,005	-
8 n	57	1	1,755	46	0	0,000	0,011	-
9 t	60	1	1,666	46	3	6,520	0,617	-
9 n	55	2	3,635	42	3	7,143	0,096	-
10 t	57	2	3,507	45	3	6,665	0,073	-
10 n	59	3	5,083	53	3	5,638	1,081	-
11 t	57	1	1,755	46	1	2,172	0,070	-
11 n	59	1	1,694	51	9	17,615	6,603	+

Stamm Sprague-Dawley
Behandlung mit
20 mg/kg Thiopental
in 5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Stamm Sprague-Dawley
Behandlung mit
5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Tab. 18

Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	111	3	2,701	100	7	7,000	1,305	-
8. Tag	119	5	4,201	93	2	2,151	0,195	-
9. Tag	112	2	1,773	88	0	0,000	1,207	-
10. Tag	116	5	4,272	98	6	6,120	0,082	-
11. Tag	117	3	2,563	97	12	12,335	6,393	+
MW	578	19	3,289	476	33	6,928	6,639	++

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 19
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	46	1	2,173	516	24	4,650	0,166	-
7 n	44	1	2,272	"	"	"	0,124	-
8 t	53	1	1,886	"	"	"	0,340	-
8 n	43	5	11,627	"	"	"	3,787	-
9 t	51	2	3,920	"	"	"	0,012	-
9 n	38	1	2,631	"	"	"	0,030	-
10 t	44	2	4,454	"	"	"	0,116	-
10 n	47	6	12,765	"	"	"	4,129	+
11 t	37	1	2,703	"	"	"	0,020	-
11 n	53	1	1,886	"	"	"	0,340	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 20
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	90	2	2,221	516	24	4,650	0,588	-
8. Tag	96	6	6,249	"	"	"	0,167	-
9. Tag	89	3	3,370	"	"	"	0,068	-
10. Tag	91	8	8,791	"	"	"	1,890	-
11. Tag	90	2	2,222	"	"	"	0,588	-
MW	456	21	4,605	"	"	"	0,014	-

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 21
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	36	7	19,445	516	24	4,650	11,243	++
7 n	36	5	13,887	"	"	"	4,062	+
8 t	36	1	2,777	"	"	"	0,011	-
8 n	39	4	10,255	"	"	"	1,351	-
9 t	50	4	8,000	"	"	"	0,491	-
9 n	37	2	5,405	"	"	"	0,037	-
10 t	49	4	8,163	"	"	"	0,664	-
10 n	44	0	0,000	"	"	"	1,154	-
11 t	48	0	0,000	"	"	"	1,329	-
11 n	47	6	12,760	"	"	"	4,129	+

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 22
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	72	12	16,666	516	24	4,650	13,849	++
8. Tag	75	5	6,666	"	"	"	0,219	-
9. Tag	87	6	6,896	"	"	"	0,390	-
10. Tag	91	4	4,301	"	"	"	0,014	-
11. Tag	95	6	6,315	"	"	"	0,228	-
NW	420	33	7,819	"	"	"	3,626	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 23
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	46	1	2,173	36	7	19,445	5,020	+
7 n	44	1	2,272	36	5	13,887	2,350	-
8 t	53	1	1,886	36	1	2,777	0,202	-
8 n	43	5	11,627	39	4	10,255	0,024	-
9 t	51	2	3,920	50	4	8,000	0,198	-
9 n	38	1	2,631	37	2	5,405	0,000	-
10 t	44	2	4,545	47	4	8,163	0,114	-
10 n	47	6	12,765	44	0	0,000	4,119	+
11 t	37	1	2,703	48	0	0,000	0,017	-
11 n	53	1	1,886	47	6	12,765	3,011	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 24
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	90	2	2,221	72	12	16,666	8,882	++
8. Tag	96	6	6,249	75	5	6,666	0,041	-
9. Tag	89	3	3,370	87	6	6,896	0,517	-
10. Tag	91	8	8,791	91	4	4,301	0,870	-
11. Tag	90	2	2,222	95	6	6,315	1,079	-
MW	456	21	4,605	420	33	7,819	3,454	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 25
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	58	0	0,000	307	0	0,000	-, -	-
7 n	50	0	0,000	"	"	"	-, -	-
8 t	58	0	0,000	"	"	"	-, -	-
8 n	56	0	0,000	"	"	"	-, -	-
9 t	59	1	1,694	"	"	"	1,220	-
9 n	53	1	1,886	"	"	"	0,999	-
10 t	55	1	1,818	"	"	"	0,947	-
10 n	56	0	0,000	"	"	"	-, -	-
11 t	56	0	0,000	"	"	"	-, -	-
11 n	58	2	3,447	"	"	"	5,252	+

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 26
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	108	0	0,000	307	0	0,000	-, -	-
8. Tag	114	0	0,000	"	"	"	-, -	-
9. Tag	112	2	1,785	"	"	"	2,391	-
10. Tag	111	1	0,900	"	"	"	0,284	-
11. Tag	114	2	1,754	"	"	"	2,337	-
MW	559	5	0,894	"	"	"	1,414	-

	Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung			Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 27	
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	47	1	2,126	307	0	0,000	1,174	-
7 n	46	0	0,000	"	"	"	-, -	-
8 t	45	0	0,000	"	"	"	-, -	-
8 n	46	0	0,000	"	"	"	-, -	-
9 t	43	0	0,000	"	"	"	-, -	-
9 n	39	1	2,564	"	"	"	1,504	-
10 t	42	0	0,000	"	"	"	-, -	-
10 n	50	0	0,000	"	"	"	-, -	-
11 t	43	0	0,000	"	"	"	-, -	-
11 n	42	2	4,761	"	"	"	7,533	++

	Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung			Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 28	
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	93	1	1,074	307	0	0,000	0,402	-
8. Tag	91	0	0,000	"	"	"	-, -	-
9. Tag	82	1	1,219	"	"	"	0,504	-
10. Tag	92	0	0,000	"	"	"	-, -	-
11. Tag	85	2	2,352	"	"	"	3,365	-
MW	443	4	0,902	"	"	"	1,344	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 29
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	58	0	0,000	47	1	2,126	0,011	-
7 n	50	0	0,000	46	0	0,000	-, -	-
8 t	58	0	0,000	45	0	0,000	-, -	-
8 n	56	0	0,000	46	0	0,000	-, -	-
9 t	59	1	1,694	43	0	0,000	0,025	-
9 n	53	1	1,886	39	1	2,564	0,253	-
10 t	55	1	1,818	42	0	0,000	0,018	-
10 n	56	0	0,000	50	0	0,000	-, -	-
11 t	56	0	0,000	43	0	0,000	-, -	-
11 n	58	2	3,447	42	2	4,761	0,034	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 30
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	108	0	0,000	93	1	1,074	0,005	-
8. Tag	114	0	0,000	91	0	0,000	-, -	-
9. Tag	112	2	1,785	82	1	1,219	0,074	-
10. Tag	111	1	0,900	92	0	0,000	0,008	-
11. Tag	114	2	1,754	85	2	2,352	0,045	-
MW	559	5	0,894	443	4	0,902	0,100	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 31
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	45	0	0,0	492	6	1,219	0,000	-
7 n	43	"	"	"	"	"	0,000	-
8 t	52	"	"	"	"	"	0,009	-
8 n	38	"	"	"	"	"	0,012	-
9 t	49	"	"	"	"	"	0,003	-
9 n	37	"	"	"	"	"	0,000	-
10 t	42	"	"	"	"	"	0,001	-
10 n	41	"	"	"	"	"	0,003	-
11 t	36	"	"	"	"	"	0,021	-
11 n	52	"	"	"	"	"	0,010	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 32
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	88	0	0,0	492	6	1,219	0,220	-
8. Tag	90	"	"	"	"	"	0,235	-
9. Tag	86	"	"	"	"	"	0,205	-
10. Tag	83	"	"	"	"	"	0,182	-
11. Tag	88	"	"	"	"	"	0,220	-
MW	435	"	"	"	"	"	3,611	-

		Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 33	
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	29	0	0,0	492	6	1,219	0,088	-
7 n	31	"	"	"	"	"	0,063	-
8 t	35	"	"	"	"	"	0,028	-
8 n	35	"	"	"	"	"	0,028	-
9 t	46	"	"	"	"	"	0,000	-
9 n	35	"	"	"	"	"	0,028	-
10 t	45	"	"	"	"	"	0,000	-
10 n	44	"	"	"	"	"	0,000	-
11 t	48	"	"	"	"	"	0,002	-
11 n	41	"	"	"	"	"	0,003	-

		Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 34	
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	60	0	0,0	492	6	1,219	0,040	-
8. Tag	70	"	"	"	"	"	0,094	-
9. Tag	81	"	"	"	"	"	0,187	-
10. Tag	89	"	"	"	"	"	0,228	-
11. Tag	89	"	"	"	"	"	0,228	-
MW	389	"	"	"	"	"	3,143	-

Stamm Wistar
Behandlung mit
20 mg/kg Thiopental
in 5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Stamm Wistar
Behandlung mit
5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Tab. 35

Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien N	%	Feten- zahl	Wirbelanomalien N	%	Chi ²	Signi- fikanz
7 t	45	0	0,0	29	0	0,0	-.-	-
7 n	43	"	"	31	"	"	"	-
8 t	52	"	"	35	"	"	"	-
8 n	38	"	"	35	"	"	"	-
9 t	49	"	"	46	"	"	"	-
9 n	37	"	"	35	"	"	"	-
10 t	42	"	"	45	"	"	"	-
10 n	41	"	"	44	"	"	"	-
11 t	36	"	"	48	"	"	"	-
11 n	52	"	"	41	"	"	"	-

Stamm Wistar
Behandlung mit
20 mg/kg Thiopental
in 5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Stamm Wistar
Behandlung mit
5 ml/kg 0,9% iger
NaCl-Lösung

Tab. 36

Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien N	%	Feten- zahl	Wirbelanomalien N	%	Chi ²	Signi- fikanz
7. Tag	88	0	0,0	60	0	0,0	-.-	-
8. Tag	90	"	"	70	"	"	"	-
9. Tag	86	"	"	81	"	"	"	-
10. Tag	83	"	"	89	"	"	"	-
11. Tag	88	"	"	89	"	"	"	-
MW	435	"	"	359	"	"	"	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 37
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	58	3	5,171	307	27	8,794	0,436	-
7 n	50	5	9,999	"	"	"	0,000	-
8 t	58	6	10,343	"	"	"	0,016	-
8 n	56	3	5,356	"	"	"	0,354	-
9 t	59	11	18,645	"	"	"	4,146	+
9 n	53	5	9,433	"	"	"	0,011	-
10 t	55	18	31,074	"	"	"	22,336	++
10 n	56	13	23,215	"	"	"	8,626	++
11 t	56	10	17,855	"	"	"	3,316	-
11 n	58	7	10,344	"	"	"	0,292	-

	Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung			Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 38	
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	108	8	7,406	307	27	8,794	0,060	-
8. Tag	114	9	7,894	"	"	"	0,009	-
9. Tag	112	16	14,286	"	"	"	2,115	-
10. Tag	111	31	27,109	"	"	"	23,345	++
11. Tag	114	17	14,034	"	"	"	2,692	-
MW	559	81	14,148	"	"	"	5,361	+

		Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 39
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	47	5	10,640	307	27	8,794	0,018	-
7 n	46	0	0,000	"	"	"	3,224	-
8 t	45	0	0,000	"	"	"	3,134	-
8 n	46	3	2,173	"	"	"	0,053	-
9 t	43	0	0,000	"	"	"	2,955	-
9 n	39	1	2,564	"	"	"	1,065	-
10 t	42	6	14,285	"	"	"	0,738	-
10 n	50	19	38,003	"	"	"	30,122	++
11 t	43	8	18,605	"	"	"	3,016	-
11 n	42	5	11,904	"	"	"	0,136	-

		Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 40
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	93	5	5,377	307	27	8,794	0,716	-
8. Tag	91	3	1,098	"	"	"	2,306	-
9. Tag	82	1	1,219	"	"	"	4,483	+
10. Tag	92	25	27,175	"	"	"	19,506	++
11. Tag	85	13	15,294	"	"	"	2,400	-
MW	443	47	10,158	"	"	"	0,482	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 4
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	58	3	5,171	47	5	10,640	0,462	-
7 n	50	5	9,999	46	0	0,000	3,038	-
8 t	58	6	10,343	45	0	0,000	3,237	-
8 n	56	3	5,356	46	3	2,173	0,030	-
9 t	59	11	18,645	43	0	0,000	7,152	++
9 n	53	5	9,433	39	1	2,564	0,794	-
10 t	55	18	31,074	42	6	14,285	3,415	-
10 n	56	13	23,215	50	19	38,003	2,083	-
11 t	56	10	17,885	43	8	18,605	0,027	-
11 n	58	7	10,344	42	5	11,905	0,082	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 42
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	108	8	7,406	93	5	5,377	0,087	-
8. Tag	114	9	7,894	91	3	1,098	1,196	-
9. Tag	112	16	14,286	82	1	1,219	8,540	++
10. Tag	111	31	27,109	92	25	27,175	0,001	-
11. Tag	114	17	14,034	85	13	15,294	0,015	-
MW	559	81	14,148	443	47	10,158	3,001	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 43
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	45	23	51,110	492	106	21,408	18,160	++
7 n	43	32	74,419	"	"	"	55,027	++
8 t	52	16	30,767	"	"	"	1,800	-
8 n	38	26	68,422	"	"	"	38,976	++
9 t	49	33	67,345	"	"	"	46,595	++
9 n	37	22	59,460	"	"	"	24,942	++
10 t	42	15	35,712	"	"	"	19,602	++
10 n	41	29	70,731	"	"	"	45,847	++
11 t	36	16	44,445	"	"	"	8,654	++
11 n	52	22	42,307	"	"	"	10,143	++

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 44
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	88	55	62,500	492	106	21,408	60,413	++
8. Tag	90	42	46,666	"	"	"	24,013	++
9. Tag	86	55	63,953	"	"	"	63,421	++
10. Tag	83	44	53,011	"	"	"	34,857	++
11. Tag	88	38	43,182	"	"	"	17,583	++
NW	435	234	53,792	"	"	"	101,995	++

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 45
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	29	17	58,620	492	106	21,408	18,868	++
7 n	31	16	51,612	"	"	"	13,108	++
8 t	35	16	45,713	"	"	"	9,413	++
8 n	35	17	48,472	"	"	"	11,871	++
9 t	46	5	10,868	"	"	"	2,311	-
9 n	35	12	34,285	"	"	"	2,363	-
10 t	45	5	11,111	"	"	"	2,137	-
10 n	44	4	9,090	"	"	"	3,114	-
11 t	48	2	4,166	"	"	"	7,204	++
11 n	41	8	14,509	"	"	"	0,011	-

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 46
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	60	33	54,999	492	106	21,408	30,019	++
8. Tag	70	33	47,142	"	"	"	0,001	-
9. Tag	81	17	20,987	"	"	"	5,430	+
10. Tag	89	9	10,112	"	"	"	4,322	+
11. Tag	89	10	10,369	"	"	"	4,841	+
NW	389	102	26,242	"	"	"	2,130	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 47
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	45	23	51,110	29	17	58,620	0,155	-
7 n	43	32	74,419	31	16	51,612	3,171	-
8 t	52	16	30,767	35	16	45,713	1,418	-
8 n	38	26	68,422	35	17	48,572	2,202	-
9 t	49	33	67,345	46	5	10,868	29,223	++
9 n	37	22	59,460	35	12	34,285	3,619	-
10 t	42	15	35,712	45	5	11,111	6,103	+
10 n	41	29	70,731	44	4	9,990	31,407	++
11 t	36	16	44,445	48	2	4,166	17,501	++
11 n	52	22	42,307	41	8	14,509	4,458	+

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 48
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	88	55	62,500	60	33	54,999	0,550	-
8. Tag	90	42	46,666	70	33	47,142	0,009	-
9. Tag	86	55	63,953	81	17	20,987	29,669	++
10. Tag	83	44	53,011	89	9	10,112	35,090	++
11. Tag	88	38	43,182	89	10	10,369	21,260	++
MW	435	234	53,792	389	102	26,242	63,509	++

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 49
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	60	5	8,331	319	39	12,224	0,414	-
7 n	51	6	11,765	"	"	"	0,018	-
8 t	62	10	16,127	"	"	"	0,399	-
8 n	57	4	7,017	"	"	"	0,831	-
9 t	60	13	21,665	"	"	"	3,046	-
9 n	55	8	14,545	"	"	"	0,067	-
10 t	57	21	36,843	"	"	"	20,053	++
10 n	59	16	27,117	"	"	"	7,724	++
11 t	58	12	20,688	"	"	"	2,325	-
11 n	59	10	16,947	"	"	"	0,610	-

	Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung			Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 50	
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	111	11	9,908	319	39	12,224	0,233	-
8. Tag	119	14	11,763	"	"	"	0,001	-
9. Tag	115	21	18,260	"	"	"	2,102	-
10. Tag	116	37	31,896	"	"	"	21,484	++
11. Tag	117	22	18,802	"	"	"	2,555	-
MW	578	105	18,165	"	"	"	7,125	++

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 51
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	51	10	19,609	319	39	12,227	1,492	-
7 n	49	3	6,122	"	"	"	1,019	-
8 t	46	2	4,256	"	"	"	1,876	-
8 n	46	3	6,522	"	"	"	0,785	-
9 t	49	3	6,520	"	"	"	0,038	-
9 n	42	5	11,905	"	"	"	0,785	-
10 t	45	9	20,000	"	"	"	1,458	-
10 n	53	22	41,415	"	"	"	26,333	++
11 t	46	11	23,914	"	"	"	3,709	-
11 n	51	16	31,371	"	"	"	11,269	++

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 52
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	100	13	13,000	319	39	12,227	0,001	-
8. Tag	92	5	5,377	"	"	"	2,859	-
9. Tag	91	8	9,090	"	"	"	0,392	-
10. Tag	98	31	31,633	"	"	"	18,847	++
11. Tag	97	27	27,835	"	"	"	12,433	++
MW	478	84	17,647	"	"	"	3,887	+

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 53
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	60	5	8,331	51	10	19,609	2,111	-
7 n	51	6	11,765	49	3	6,122	0,404	-
8 t	62	10	16,127	47	2	4,256	2,730	-
8 n	57	4	7,017	46	3	6,522	0,086	-
9 t	60	13	21,665	46	3	6,520	3,553	-
9 n	55	8	14,545	42	5	11,905	0,006	-
10 t	57	21	36,843	45	9	20,000	2,672	-
10 n	59	16	27,117	53	22	41,510	1,977	-
11 t	58	12	20,688	46	11	23,914	0,024	-
11 n	59	10	16,947	51	16	31,371	2,404	-

Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Sprague-Dawley Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Tab. 54
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	111	11	9,908	100	13	13,000	0,238	-
8. Tag	119	14	11,763	92	5	5,377	1,886	-
9. Tag	115	21	18,260	91	8	9,090	2,814	-
10. Tag	116	37	31,896	98	31	31,633	0,011	-
11. Tag	117	22	18,802	97	27	27,835	1,965	-
MW	578	105	18,165	476	84	17,647	0,019	-

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0.9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 55
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	46	24	52,174	516	136	26,355	12,584	++
7 n	44	33	75,000	"	"	"	43,248	++
8 t	53	17	32,074	"	"	"	0,535	-
8 n	43	31	72,094	"	"	"	37,479	++
9 t	51	35	68,625	"	"	"	37,391	++
9 n	38	23	60,526	"	"	"	1,391	-
10 t	44	17	38,033	"	"	"	2,491	-
10 n	47	35	74,468	"	"	"	44,901	++
11 t	37	17	45,946	"	"	"	5,677	+
11 n	53	23	43,395	"	"	"	6,110	+

Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 56
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	90	57	63,334	516	136	26,355	46,585	++
8. Tag	96	67	50,000	"	"	"	66,941	++
9. Tag	89	58	65,107	"	"	"	50,724	++
10. Tag	91	52	57,141	"	"	"	32,869	++
11. Tag	90	40	44,444	"	"	"	11,304	++
MW	456	255	55,920	"	"	"	86,771	++

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 57
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	36	24	66,680	516	136	26,355	24,642	++
7 n	36	21	58,330	"	"	"	15,372	++
8 t	36	17	47,220	"	"	"	6,308	+
8 n	39	21	53,849	"	"	"	12,185	++
9 t	50	9	17,999	"	"	"	1,260	-
9 n	37	14	37,837	"	"	"	1,758	-
10 t	47	9	18,367	"	"	"	4,301	+
10 n	44	4	9,090	"	"	"	5,557	+
11 t	48	2	4,166	"	"	"	10,530	++
11 n	47	14	29,785	"	"	"	0,113	-

Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung				Stamm Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 58
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	72	45	62,505	516	136	26,355	37,060	++
8. Tag	75	38	50,666	"	"	"	17,476	++
9. Tag	87	23	26,436	"	"	"	0,013	-
10. tag	91	13	13,978	"	"	"	5,467	+
11. Tag	95	16	16,841	"	"	"	3,393	-
MW	420	135	31,989	"	"	"	3,499	-

		Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Tab. 59		
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	46	24	52,17	36	24	66,680	1,201	-
7 n	44	33	75,000	36	21	58,330	1,840	-
8 t	53	17	32,074	36	17	47,220	1,491	-
8 n	43	31	72,094	39	21	53,846	2,201	-
9 t	51	35	68,625	50	9	17,999	25,621	++
9 n	38	23	60,526	37	14	37,837	3,006	-
10 t	44	17	38,633	47	9	18,367	3,327	-
10 n	47	35	74,468	44	4	9,090	37,037	++
11 t	37	17	45,946	48	2	4,166	18,674	++
11 n	53	23	43,395	47	14	29,785	1,438	-

		Stamm Wistar Behandlung mit 20 mg/kg Thiopental in 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Stamm Wistar Behandlung mit 5 ml/kg 0,9% iger NaCl-Lösung		Tab. 60		
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	90	57	63,334	72	45	62,505	0,002	-
8. Tag	96	48	50,000	75	38	50,666	5,716	+
9. Tag	89	58	65,167	87	23	26,436	2,822	-
10. Tag	91	52	57,141	91	13	13,978	34,557	++
11. Tag	90	40	44,444	95	16	16,841	15,400	++
MW	456	255	55,920	420	135	31,989	49,088	++

L I T E R A T U R A N G A B E N

- (1) Koll W.: Fragen der experimentellen Teratologie
im Rahmen der Arzneimittelprüfung
Arzneimittelforschung 10, 1231 (1966)
- (2) Buchel L., Cheymol J. et al.: Pharmakologische
Betrachtungen über den Nachweis tera-
togener Effekte von Medikamenten
Die Pharmazeutische Industrie 2, 71 (1963)
- (3) Persaud T.V.N.: Medikamente während der Schwan-
gerschaft
Sonderdruck: WiFo 15, 390-392 (1965)
- (4) Rosenbauer K.A.: Zur Frage der Übertragbarkeit
teratogenetischer Tierexperimente auf
den Menschen und zur Vorausschaubarkeit
von Arzneimittelkatastrophen
Arzneimittelforschung 11, 1563-1570 (1966)
- (5) Fink B.R., Shepard T.M., Blandau R.J.: Teratogenic
activity of nitrous oxide
Nature 214, 146 (1967)
- (6) Wiedemann H.R.: Derzeitiges Wissen über Exogenese
von Mißbildungen im Sinne von Embryo-
pathien beim Menschen
Die Medizinische Welt 24, 1343-1349 (1962)
- (7) Crary D.D.: Modified Bencylalcohol Clearing of
Alizarin Specimes without Lost of Flexi-
bility
Stain Technology 37, 124 (1962)
- (8) Wissenschaftliche Tabellen, Documenta
Geigy, 6. Aufl., Geigy AG, Basel 1960
- (9) Lorke D. Embryotoxische Wirkungen an der Ratte
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. u.
Pharmak. 250, 360-382 (1965)

- (10) Brock N. und v.Kreybig Th.: Teratogenese als pharmakologisch toxikologisches Problem Arzneimittelforschung (Drug Research) 14, 655-664(1964)
- (11) Gottschewski G.H.M.: Können Tierversuche zur Lösung: der Frage nach der teratogenen Wirkung von Medikamenten auf den menschlichen Embryo beitragen? Arzneimittelforsch. 15,97-104(1965)
- (12) Persaud T.V.N.: Medikamente während der Schwangerschaft
Sonderdruck: WiFo 15,390-392(1965)
- (13) Kreybig v. Th.: Kritische Phasen der Embryonalentwicklung bei der Ratte in ihrer Bedeutung für die Prüfung teratogener Wirkung Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. u. Pharmak. 247,364(1964)
- (14) Kreybig v. Th.: Zur Wirkung von Teratogenen auf frühe Stadien der vorgeburtlichen Entwicklung der Ratte Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. u. Pharmak. 252,196-204(1965)
- (15) Persaud T.V.N.: Medikamente während der Schwangerschaft.
Sonderdruck: WiFo 15,390-392(1965)
- (16) Thalhammer O.: Grundlagen embryonaler Pathologie Wiener Klinische Wochenschrift 76,1-4(1964)
- (17) Peters S. u. Strassburg M.: Stress als teratogener Faktor Arzneimittelforschung 19,1106(1969)
- (18) Goerttler K.: Probleme der Pränatalpathologie Hippokrates 15,581-591(1966)

- (19) KleiB E. Probleme der Teratogenese
Dtsch.med.Wschr. 22,1507-1515(1969)
- (20) Barret A.M.: The Effekt of Housing Conditions
and Simple Experimental Procedures
upon the Corticosterone Level in the
Plasma of Rats
J.endocrin. 26,97(1963)
- (21) Strean L.P. u. Peer M.D.: Stress as an etiologic
factor in the development of cleft
palate
Plast.reconstr.surg. 18,1(1956)
- (22) Hideo Nishimura and Sadako Miyamoto: Teratogenic
effects of sodium chloride in mice
Acta anatom., Karger 150,W1-W4(1968)
- (23) Persaud T.V.N. u. Henderson W.M.: The Teratogen-
icity of Barbital Sodium in Mice
WiFo 19,1309-1310(1969)
- (24) Isbary J.W. u. Kienast H.J.: Erfahrungen mit dem
ultrakurzwirkenden Thiobarbiturat
"Pentothal"
Der Anaesthesist 5,38(1956)
- (25) Büchner F.: Die angeborenen Mißbildungen des Men-
schen in der Sicht der modernen Patho-
logie
Dtsch.med.Wschr. 34,1341-1345(1956)
- (26) siehe Literaturangabe Nr.(25)
- (27) Rübsaamen H.: Mißbildungen durch Sauerstoffmangel
im Experiment und in der menschlichen
Pathologie
Naturwissensch. 42,319(1955)
- (28) Degenhardt K-H.: Durch Sauerstoffmangel induzierte
Fehlbildungen der Axialgradienten bei
Kaninchen
Zschr.Naturforsch. 2b,56-58(1960)

- (29) Ingalls T.H. et al.: Principles governing the
genesis of congenital malformations
induced in mice by hypoxia
New Eng.J.of Med. 257,1121-1127(1957)
- (30) Doenicke A.: Wissenswertes über die Pharmakologie
heute gebräuchlicher Narkotika
Anaesth.Praxis 5,17-21(1970)
- (31) Setälä K. et al.: Das Schlafmittel Natrium-Pento-
barbital: Ein rasch wirkendes Mitose-
gift im Mäuseversuch
Naturwissensch. 50,45(1963)

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke
ich für die Überlassung des Themas
und die Unterstützung während der
Arbeit.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Mechanikermeisters Gottfried E l l m a n n und seiner Frau Barbara, geb. Hastreiter, wurde ich am 27. November 1945 in Kötzing, im damaligen Kreis Kötzing, geboren. Von 1952 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Kötzing und wechselte dann auf die Oberrealschule in Cham über, wo ich 1966 das Abitur ablegte. Zum Wintersemester 1966/67 begann ich das Studium der Naturwissenschaften an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Im Sommersemester 1967 begann ich das Studium der Humanmedizin an derselben Universität. 1969 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung. 1972 im Dezember schloß ich das Studium mit der ärztlichen Prüfung ab. Von Januar 1973 bis Mai 1974 arbeitete ich an den Kreiskrankenhäusern Zwiesel und Viechtach als Medizinalassistent. Dann trat ich den Grundwehrdienst als Stabsarzt bei der Bundeswehr an.

